

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Katarina Šuta

**PLAZMATSKE KONCENTRACIJE ADROPINA I PARAMETRI METABOLIZMA
GLUKOZE U BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIP 2 LIJEČENIH
LIRAGLUTIDOM**

Diplomski rad

Akadska godina:

2015./2016.

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Tina Tičinović Kurir

Split, srpanj 2016.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Katarina Šuta

**PLAZMATSKE KONCENTRACIJE ADROPINA I PARAMETRI METABOLIZMA
GLUKOZE U BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIP 2 LIJEČENIH
LIRAGLUTIDOM**

Diplomski rad

Akadska godina:

2015./2016.

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Tina Tičinović Kurir

Split, srpanj 2016.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Šećerna bolest.....	2
1.2. Etiologija šećerne bolesti	2
1.3. Patofiziologija šećerne bolesti tipa 2.....	2
1.4. Dijagnoza šećerne bolesti tipa 2.....	4
1.5. Kronične komplikacije šećerne bolesti tipa 2	5
1.6. Liječenje šećerne bolesti tipa 2	6
1.7. Adropin.....	11
2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA.....	13
3. METODE I MATERIJALI	15
4. REZULTATI.....	18
5. RASPRAVA.....	23
6. ZAKLJUČCI	26
7. SAŽETAK.....	28
8. SUMMARY	30
9. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	32
10. ŽIVOTOPIS	40

Zahvale

Zahvaljujem se svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Tini Tičinović Kurir na strpljenju, savjetima i uputama pri izradi ovoga rada.

Veliku zahvalnost upućujem dr. sc. Jošku Božiću koji je nesebično i strpljivo prenosio na mene svoje znanje tijekom moga akademskog obrazovanja.

Hvala braći Mati i Boži, a posebno bratu Tomislavu koji je pratio moje prve korake u učenju i bio potpora u mojem radu od početka do danas.

Hvala supргу Tomislavu, na neizmjernoj ljubavi i strpljenju i našem sinu Dominiku.

I na kraju hvala baki Kati, tati, a posebno se zahvaljujem svojoj majci na bezuvjetnoj ljubavi i potpori bez koje ne bi bila osoba kakva jesam. Hvala ti anđele moj!

1.1. Šećerna bolest

Šećerna bolest (*diabetes mellitus*) je sindrom poremećaja metabolizma ugljikohidrata, masti i bjelančevina, uzrokovan nedostatnim lučenjem inzulina ili smanjenom osjetljivošću tkiva na inzulin (1-3). To je najčešća metabolička bolest čija incidencija zadnje desetljeće dramatično raste i predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Od šećerne bolesti boluje oko 382 milijuna ljudi diljem svijeta (2013.), pa možemo reći da bolest poprima pandemijske razmjere.

Premda je šećerna bolest prepoznata još u starim civilizacijama, razumijevanje patofiziologije bolesti i učinkovito liječenje događa se tek u 20. stoljeću. Najstariji zapis bolesti nalazimo na tzv. Ebersovom papirusu koji datira iz 1552. godine prije nove ere u kojem egipatski liječnik Hesi-Ra opisuje bolest učestalog mokrenja (1-3).

1.2. Etiologija šećerne bolesti

Etiološki šećerna bolest je podijeljena u četiri velike skupine: tip 1 šećerne bolesti, tip 2 šećerne bolesti, gestacijska šećerna bolest i posebni tipovi šećerne bolesti (1,3).

Šećerna bolest tip 1 posljedica je imunosno ili idiopatski posredovanog razaranja β -stanica Langerhansovih otočića gušterače, s posljedičnim gubitkom sposobnosti stvaranja, te ubrzo i apsolutnog pomanjkanja inzulina (1,3).

Šećerna bolest tip 2 nije entitet, već sindrom od više različitih bolesti s različitim prevladavanjem stupnja rezistencije na inzulin ili smanjenog lučenja inzulina (1,3).

Dijagnozu gestacijske šećerne bolesti postavljamo kada se šećerna bolest prvi put javlja ili dijagnosticira u trudnoći (1,3).

U posebne tipove šećerne bolesti ubrajaju se genetski poremećaji beta stanica i djelovanja inzulina, bolesti egzokrinog dijela gušterače, endokrinopatije te šećerna bolest nastala kao posljedica virusnih infekcija ili uzimanja lijekova (1,3).

1.3. Patofiziologija šećerne bolesti tipa 2

Oštećenje funkcije beta-stanica gušterače

U šećernoj bolesti tipa 2 postoje dvije vrste oštećenja sekrecije inzulina iz beta-stanica gušterače. Rana faza sekrecije inzulina je kratkotrajna, traje do tridesetak minuta, a slijedi

nakon porasta koncentracije glukoze u plazmi, te je potrebna za prevladavanje početnog porasta glukoze (1,4). Kasna faza sekrecije inzulina je dugotrajnija, traje nekoliko sati, a karakterizirana je *de novo* sintezom inzulina. Glavna uloga sekrecije inzulina u kasnoj fazi jest regulacija postprandijalne glikemije (4). Procesom nastanka šećerne bolesti tipa 2 najranije dolazi do nestanka rane faze sekrecije inzulina, zatim i do poremećaja kasne faze sekrecije inzulina. Poremećajem kasne faze sekrecije inzulina u početku šećerne bolesti tipa 2, pojava hipoglikemije nekoliko sati nakon obroka se javlja kao prvi znak bolesti (1,4,5).

Genetski čimbenici

Patofiziologija šećerne bolesti tipa 2 nije podjednaka u čitavom svijetu. Postoje razlike između europske i azijske populacije. Disfunkcija beta-stanica gušterače u azijskoj populaciji očituje se u mnogo ranijoj dobi pa su osobe puno podložnije pojavi šećerne bolesti tipa 2 te kroničnim komplikacijama šećerne bolesti (6,7). Uzrok ovoj razlici između Azijata i Europljana još uvijek nije poznat. Istraživanja *Genome Wide Association Studies* polimorfizma nukleotida identificiralo je niz varijacija genoma udruženih s funkcijom beta-stanica i inzulinskom rezistencijom (8). Brojni polimorfizmi nukleotida utječu na porast rizika pojavnosti šećerne bolesti tipa 2, a među njima najveći utjecaj imaju sljedeći (8-10):

1. Smanjen odgovor beta-stanica koji uzrokuje smanjeno stvaranje i lučenje inzulina (*TCF7L29*)
2. Smanjen rani odgovor glukoza-stimuliranog oslobađanja inzulina (*MTNR1B, FADS1, DGKB, GCK*)
3. Promjena metabolizma nezasićenih masnih kiselina (*FSADS1*)
4. Porast pretilosti i inzulinske rezistencije (*FTO i IGF2BP2*)
5. Kontrola razvoja građe gušterače, uključujući beta-stanice gušterače (*HHEX*)
6. Prijenos cinka beta-stanice gušterače koji utječe na stvaranje i lučenje inzulina (*SLC30A8*)
7. Preživljenje i funkcija beta-stanica gušterače (*WFS1*)

Inzulinska rezistencija

Inzulinska rezistencija definira se kao odgovor na inzulin manji od normalnog, što uzrokuje hiperinzulinemiju da bi se održali euglikemijski uvjeti. Inzulinska rezistencija se očituje slabo inhibiranom glukoneogenezom, poremećenim uzimanjem glukoze u mišićima i slabo inhibiranom lipolizom u masnom tkivu. Zlatni standard za procjenu inzulinske

rezistencije je hiperinzulinemijska euglikemijska spona (engl. *clamp*) (11). Najvažniji čimbenik inzulinske rezistencije je pretilost koja je obično složenog poligenetskog i okolinskog podrijetla (1,3).

Disfunkcija inkretina

Inkretini su crijevni hormoni koji sudjeluju u fiziološkoj regulaciji homeostaze glukoze. Razlikujemo dva glavna inkretinska hormona, želučani inhibicijski polipeptid (engl. *Gastric inhibitory polypeptide* - GIP) i glukagonu sličan peptid-1 (engl. *glucagon-like peptide-1* - GLP-1) koji su zajedno odgovorni za tzv. *inkretinski učinak* (12). Nakon unosa hrane GIP i GLP-1 se izlučuju u odnosu 20:80 %. GIP luče endokrine K-stanice smještene u dvanaesniku i proksimalnom jejunumu kao odgovor na unos ugljikohidrata, masti i aminokiselina. GIP potiče lučenje inzulina vežući se za specifične receptore smještene na membrani beta-stanica (12,13). GLP-1 luče L-stanice lokalizirane u distalnom dijelu ileuma i kolona kao odgovor na unos lipida i ugljikohidrata. Također djeluje na izlučivanje inzulina iz beta-stanica vezujući se na specifične receptore. O razini glikemije u krvi ovisi djelovanje inkretina u stanju hiperglikemije djelovanje se pojačava, a pri uspostavljanu normoglikemije razina inkretina u plazmi opada tako sprječavajući nastanak hipoglikemije (14,15). Inkretinski učinak u osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 značajno je smanjen. Smanjenje učinaka GIP-a nastaje zbog postreptorskog defekta, a učinaka GLP-1 zbog smanjene sekrecije (12,15).

1.4. Dijagnoza šećerne bolesti tipa 2

Dijagnoza šećerne bolesti postavlja se temeljem vrijednosti glukoze određenih u krvi nakon gladovanja (natašte), tijekom testa opterećenjem glukoze OGTT-a (engl. *oral glucose tolerance test*) ili slučajnim uzimanjem uzorka krvi, uz nazočnost kliničkih znakova bolesti ili njihovo odsustvo, prema kriterijima opisanim u Tablici 1 (16).

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji šećerne bolesti (16)

1.	Simptomi šećerne bolesti + koncentracija glukoze u krvi $> 11,1$ mmol/L (slučajni uzorak tijekom dana bez obzira na vrijeme proteklo od posljednjeg obroka). Simptomi šećerne bolesti – poliurija, polidipsija, neplanirani gubitak težine
2.	Koncentracija glukoze u krvi natašte $> 7,0$ mmol/L
3.	Postprandijalna koncentracija glukoze u krvi tijekom OGTT-a $> 11,1$ mmol/L

1.5. Kronične komplikacije šećerne bolesti tipa 2

Dugoročno djelovanje hiperglikemije odgovorno je za nastanak kroničnih komplikacija šećerne bolesti. Od kroničnih komplikacija najčešće su promjene na krvožilnom sustavu koje se dijele na dvije velike skupine: mikroangiopatije i makroangiopatije.

Mikroangiopatije su promjene na malim krvnim žilama živaca, mrežnice i glomerula koje uzrokuju nastanak dijabetičke neuropatije, retinopatije i nefropatije. Patologija malih krvnih žila bitno otežava zarastanje kože, tako da se i sitne ozljede mogu prijeći u duboke ulkuse koji se lako inficiraju. Dobra kontrola glikemije može spriječiti niz ovih komplikacija, ali ne može izliječiti već postojeće (17,18).

Dijabetička retinopatija karakterizirana je kapilarnim mikroaneurizmama mrežnice, a kasnije edemom makule i neovaskularizacijom. Nema ranih simptoma, ali s vremenom se javlja zamućenje vida, ablacija staklovine ili mrežnice te djelomični ili potpuni gubitak vida, ali je stopa napredovanja nepredvidljiva (19).

Dijabetička nefropatija karakterizirana je zadebljanjem bazalne membrane glomerula, ekspanzijom mezangija i sklerozom glomerula. Nastankom ovih promjena dolazi do glomerulske hipertenzije i progresivnog pada glomerulske filtracije. Sistemska arterijska hipertenzija ubrzava napredovanje ovih promjena. Bolest je obično asimptomatska dok se ne razvije nefrotski sindrom ili zatajenje bubrega (20). Otkriva se određivanjem albuminurije. Nalaz proteinurije test trakom odgovara albuminuriji > 300 mg/dan i govori za uznapredovalu dijabetičnu nefropatiju (20).

Dijabetična neuropatija karakterizira je ishemijom živaca zbog mikrožilnih promjena, izravnih učinaka hiperglikemije na neurone i otklona staničnog metabolizma koji remete

funkciju živaca. Razlikujemo više oblika, poput simetrične polineuropatije i autonomne neuropatije. Simetrična polineuropatija je najčešća te ona pogađa šake i stopala, a očituje se parestezijama, disestezijama ili bezbolnim gubitkom osjeta dodira, vibracije, propriocepcije ili temperature. Na nogama dolazi do zamagljene percepcije ozljeda zbog neprikladne obuće i pretjeranog opterećenja, što pogoduje ulceracijama, infekcijama, prijelomima, subluksacijama i razaranju normalne strukture stopala (Charcotovi zglobovi) (21).

Makroangiopatije su promjene na velikim krvnim žilama koje se očituju djelovanjem hiperinzulinemije, hiperglikemije i dislipidemije što za posljedicu ima nastanak ateroskleroze koja je odgovorna za veću pojavnost infarkta miokarda, moždanog infarkta i periferne gangrene u bolesnika sa šećernom bolešću (1,3).

Dijabetičko stopalo je tipična višesustavna komplikacija šećerne bolesti koja je posljedica oštećenja živaca, malih i velikih žila te kože i vezivnog tkiva (3).

Bolesnici sa šećernom bolesti su skloni bakterijskim i gljivičnim infekcijama zbog nepovoljnog učinka hiperglikemije na funkcije granulocita i T limfocita. Najčešće su mukokutane infekcije gljivicama (npr. oralna ili vaginalna kandidijaza) i bakterijske infekcije stopala (uključujući osteomijelitis), koje se tipično pogoršavaju pri insuficijenciji krvotoka i dijabetičnoj neuropatiji donjih udova (22).

1.6.Liječenje šećerne bolesti tipa 2

Uspješna regulacija glikemije glavni je cilj u liječenju osoba sa šećernom bolesti tipa 2. Sveobuhvatan pristup u liječenju šećerne bolesti tipa 2 podrazumijeva i edukaciju, samokontrolu, prevenciju i liječenje komplikacija šećerne bolesti (24).

Edukacija

Educiranje bolesnika o dijeti, tjelovježbi, lijekovima, samokontroli te o simptomima hipoglikemije, hiperglikemije i dijabetičnih komplikacija presudno je za unapređenje skrbi (24).

Dijeta

Individualno prilagođenom prehranom smanjuju se promjene koncentracije glukoze u krvi, a kod tipa 2 šećerne bolesti tako djeluje i smanjenje tjelesne mase. Pacijenti trebaju ograničiti unos kalorija, uzimati redovite obroke, povećati unos vlaknastih namirnica i ograničiti rafinirane ugljikohidrate i zasićene masti (24,25).

Tjelovježba

Svi oblici tjelovježbe su korisni, te se razina tjelovježbe postupno povećava sve do one razine fizičke aktivnosti koju bolesnik može podnositi. Napor poboljšava kontrolu glikemije. Dokazanim kardiovaskularnim bolesnicima ili osobama u kojih se sumnja na takvo stanje vrlo je korisno izvršiti ergometriju prije početka programa opterećenja radi eventualnih podešavanja programa, a bolesnicima s dijabetičkim komplikacijama poput neuropatije ili retinopatije valja sniziti razine ciljne aktivnosti (24,25).

Nadzor

Šećerna bolest se može pratiti putem razina glukoze u plazmi i visine HbA1c. Najvažniji parametar u nadzoru koncentracije glukoze u krvi je samokontrola uzorkovanjem iz vrška prsta i korištenjem test traka uz odgovarajući glukometar. Tako se pacijentima olakšava podešavanje dijete, a liječnicima pomaže u savjetovanju glede vremenskog rasporeda i doziranja lijekova. Bolesnici s lošom kontrolom glikemije, kao i oni kojima se ordinira novi antidijabetik ili nova doza postojećega trebaju provoditi samokontrolu bar jednom (obično ujutro natašte) do ≥ 5 puta dnevno, ovisno o individualnim potrebama i sposobnostima te o složenosti terapijskog postupka (3,26). Snižavanje vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA1c) ispod ili oko 7% dokazano smanjuje pojavu mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti, a postizanje tih ciljnih vrijednosti odmah nakon postavljanja dijagnoze omogućiti će dugoročno smanjenje pojave makrovaskularnih komplikacija. Stoga se preporuča u odraslih osoba sa šećernom bolesti tipa 2 težiti ciljnoj vrijednosti glikiranog hemoglobina nižoj od 7%, premda je bitno naglasiti da se terapijski ciljevi uvijek individualiziraju (26).

Lijekovi za liječenje šećerne bolesti

Lijekovi koji se danas koriste u liječenju šećerne bolesti tipa 2 mogu se podijeliti u tri osnovne skupine: β -citotropni lijekovi, ne β -citotropni lijekovi i inzulinski pripravci. Prema mehanizmu djelovanja oralnih hipoglikemika i ostalih neinzulinskih lijekova razlikuje se skupina lijekova koja stimulira β -stanice na lučenje inzulina - β -citotropni lijekovi; i skupina koja hipoglikemijski učinak postiže drugim mehanizmima - ne β -citotropni lijekovi (bigvanidi, tiazolidindioni, inhibitori α -glukozidaze i SGLT-2 inhibitori) (27).

U nekih skupina lijekova stimulacija β -stanica na lučenje inzulina može biti neovisna o glukozi: u hiperglikemiji, ali i u normoglikemiji i hipoglikemiji pa njihov učinak ovisi o

funkciji β -stanica u Langerhansovim otočićima gušterače (derivati sulfonilureje i glinidi). Kod drugih se potiče lučenje inzulina u ovisnosti o glukozi tako da se pri niskim koncentracijama glukoze u plazmi ne opaža hipoglikemijski učinak (agonisti GLP-1 receptora i DPP-4 inhibitori) (28).

Metformin

Metformin je pripadnik skupine bigvanida i predstavlja zlatni standard u liječenju šećerne bolesti tipa 2 uz redukciju tjelesne mase, dijabetičku dijetu i redovitu tjelovježbu. Mehanizam njegovog djelovanja uključuje smanjenje proizvodnje glukoze u jetri inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize; zatim djeluje u mišiću, povećanjem osjetljivosti na inzulin, poboljšanjem ulaska i iskorištenja glukoze u perifernoj stanici te odgađanjem apsorpcije glukoze u crijevu. Najčešće se javljaju gastrointestinalne nuspojave koje uključuju gubitak teka, mučninu, napuhnutost, proljev, metalni okus u ustima. Primjena je kontraindicirana u dijabetičkoj ketoacidozi, dijabetičkoj komi, stanjima koja mogu izazvati tkivnu hipoksiju poput srčanog ili respiratornog zatajivanja, nedavno preboljenog infarkta miokarda, šoka, jetrenej insuficijenciji, akutnoj alkoholnoj intoksikaciji, alkoholizmu (29).

Tiazolidindioni

Tiazolidindioni (glitazoni) su skupina oralnih hipoglikemika s kombiniranim mehanizmom djelovanja. Aktivirajući nuklearni transkripcijski čimbenik (engl. *peroxysome proliferator-activated receptor gamma* - PPAR- γ), specifičan receptor u jezgri koji regulira transkripciju inzulino-odgovarajućih gena, ovi lijekovi poboljšavaju osjetljivost na inzulin u masnom tkivu, mišićima i jetri te smanjuju proizvodnju glukoze u jetri. Imaju snažan hipoglikemijski učinak, a da ne povećavaju rizik razvoja hipoglikemije. Odgovor na terapiju u oboljelih dugotrajniji je u usporedbi s derivatima sulfonilureje ili metforminom (28,30).

Inhibitori α -glukozidaze

Inhibitori α -glukozidaze (akarboza) nisu hipoglikemici u pravom smislu riječi jer ne djeluju izravno na patofiziologiju šećerne bolesti i ne smanjuju izravno koncentraciju glukoze u plazmi. Njihov učinak posredovan je smanjenom apsorpcijom glukoze iz tankog crijeva gdje djelomičnom inhibicijom enzima alfa-glukozidaze usporavaju razgradnju složenih šećera i time smanjuju stupanj apsorpcije iz tankog crijeva. Ovi lijekovi ograničene su učinkovitosti u monoterapiji šećerne bolesti tipa 2 pa bi ih zato trebalo davati u kombinaciji s drugim oralnim hipoglikemikom (31).

SGLT-2 inhibitori

Inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. *sodium/glucose cotransporter 2* - SGLT2) u proksimalnim tubulima, djeluju tako da smanjuju reapsorpciju filtrirane glukoze i bubrežni prag za glukozu i na taj način povećavaju izlučivanje glukoze urinom, smanjujući povišene koncentracije glukoze u plazmi (28).

Derivati sulfonilureje i glinidi

Derivati sulfonilureje (SU) su sekretagozi inzulina koji stimuliraju otpuštanje inzulina iz β -stanica gušterače. Mehanizam djelovanja lijekova temelji se na stimulaciji β -stanica na lučenje inzulina neovisno o glukozu: u hiperglikemiji, ali i u normoglikemiji i hipoglikemiji. Prema tome, pretpostavka za njihovo djelovanje jest postojanje očuvanih β -stanica. Iako oni imaju najsnažniji učinak na snižavanje glikemije od svih oralnih hipoglikemika (32).

S meglitinidima, tzv. glinidima, stimulacija sekrecije inzulina iz β -stanica postiže se znatno brže, uz kraći i intenzivniji učinak. Zbog toga se glinidi daju neposredno prije ili uz obrok (33).

Inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4)

Inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4) skupina su oralnih hipoglikemika koji inhibiraju razgradnju endogenih inkretinskih hormona GLP-1 i GIP. Podizanjem koncentracije aktivnih inkretina u plazmi, ovi lijekovi potiču otpuštanje inzulina i snižavaju koncentraciju glukagona ovisno o koncentraciji glukoze u plazmi (12,28).

Agonisti GLP-1 receptora

Liraglutid je analog GLP-1 koji se veže na GLP-1 receptor i aktivira ga. Liraglutid potiče lučenje inzulina u ovisnosti od glukoze, te istodobno snižava neprimjereno visoko lučenje glukagona, također u ovisnosti od glukoze. Tako, kad je glukoza u krvi visoka, potiče se lučenje inzulina i inhibira lučenje glukagona. Suprotno tome, za vrijeme hipoglikemije liraglutid smanjuje lučenje inzulina, ali ne remeti lučenje glukagona (34). Mehanizam snižavanja glukoze u krvi također uključuje i blago odgođeno pražnjenje želuca. Liraglutid snižava tjelesnu težinu i količinu masnog tkiva kroz mehanizme koji obuhvaćaju smanjenje gladi i sniženje unosa energije (34-36).

Početna doza je 0,6 mg liraglutida na dan, kako bi se poboljšala gastrointestinalna podnošljivost lijeka. Poslije najmanje jednog tjedna dozu treba povišiti na 1,2 mg. U nekih

bolesnika povećanje doze sa 1,2 mg na 1,8 mg može biti korisno pa se prema kliničkom odgovoru doza može povisiti na 1,8 mg nakon najmanje jednog tjedna, kako bi se regulacija glikemije dodatno poboljšala. Nakon supkutane primjene apsorpcija liraglutida je spora i dostiže maksimalnu koncentraciju 8-12 sati nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost liraglutida nakon supkutane primjene je otprilike 55%. U velikoj se mjeri veže za proteine plazme (>98%) metabolizira se na sličan način kao i veliki proteini, te nije utvrđen nijedan specifični organ kao glavni put eliminacije. Nakon primjene jedne doze radioaktivno obilježenog [3H]-liraglutida nepromijenjeni liraglutid nije otkriven ni u mokraći niti u stolici (37).

Liječenje liraglutidom primijenjenim samostalno i u kombinaciji s jednim ili dvama oralnim antidijabeticima rezultiralo je sniženjem glukoze u plazmi natašte od 13-43,5 mg/dl (0,72-2,42 mmol/l) (37,38). Liraglutid snižava postprandijalnu glukozu nakon sva tri dnevna obroka za 31-49 mg/dl (1,68-2,71 mmol/l). Funkcija beta stanica je poboljšana na osnovi parametra procjene modela homeostaze za funkciju beta stanica (HOMA-B) te omjera proinzulina i inzulina (38,39). Primijenjen samostalno i u kombinaciji s metforminom, metforminom i glimepiridom ili metforminom i roziglitazonom, liraglutid je povezan s održanim smanjenjem težine u rasponu od 1,0 kg do 2,8 kg. Smanjenje tjelesne težine veće je što je početni indeks tjelesne mase (ITM) veći (40). Primjena agonista receptora GLP-1 udružena je s rizikom od nastanka akutnog pankreatitisa (41-43).

Inzulini

Inzulinska terapija kod šećerne bolesti tipa 2 potrebna je kada se uz maksimalno podnošljivu kombinaciju oralnih i ostalih neinzulinskih hipoglikemika ne postiže zadovoljavajuća regulacija glikemije, i u oboljelih koji uz simptome imaju prisutne visoke vrijednosti glikiranog hemoglobina, te u oboljelih s oštećenom jetrenom i bubrežnom funkcijom koja priječi primjenu oralnih i ostalih neinzulinskih hipoglikemika (44). Moguće je liječenje kombiniranjem oralnih i ostalih neinzulinskih hipoglikemika s jednom dozom bazalnog inzulina (tzv. bazal-oral shema), zatim jednom, dvije ili tri doze bifazičnih inzulina, ili u krajnjem slučaju primjenom intenzivirane inzulinske terapije.

Inzulinski se pripravci dijele na brzodjelujuće, srednjedugodjelujuće, dugodjelujuće te inzulinske pripravke s bifazičnim djelovanjem (44,45). S obzirom na brzi početak djelovanja brzodjelujući inzulini se u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 uobičajeno primjenjuju prije obroka. Nazivaju se još i prandijalni inzulini, jer se njihovom primjenom podmiruje potreba

za inzulinom uz obrok, a u terapijskoj shemi primjenjuju se u kombinaciji sa srednjedugodjelujućim ili dugodjelujućim inzulinom, odnosno oralnim hipoglikemicima. Srednjedugodjelujući pripravci netopljive su suspenzije inzulina kombinirane s proteinom protaminom i cinkovim ionima. Specifičan sastav omogućava nastup djelovanja u roku 1,5 sati od primjene, maksimalni učinak postiže se u roku od 4–12 sati, dok ukupno trajanje djelovanja iznosi 18-20 sati (44,45). Primjenjuju se kao bazalni inzulini, najčešće u dvije dnevne doze. Bazalni inzulinski analozi su dugodjelujući pripravci. Zbog dugog djelovanja najčešće se primjenjuju jednom dnevno. Hipoglikemije i povećanje tjelesne mase općenito su najčešće nuspojave liječenja inzulinom (46).

1.7. Adropin

Adropin (izvedeno iz latinskog korijena „aduro“ [zapaliti] i „pinquis“ [masti ili ulja]) je novootkriveni protein uključen u regulaciju energetske homeostaze te metabolizam glukoze i lipida (47). Kodiran je genom *Enho* (engl. *Energy Homeostasis Associated*) koji je izražen u određenim područjima mozga i jetri, iako postoje dokazi i o ekspresiji gena u skeletnom mišićju te kardiovaskularnom sustavu (47-49).

Smatra se da ima parakrini i endokrini učinak, te mogući autokrini učinak. Iako se pretpostavlja da potencijalni učinak adropin ostvaruje putem metabotropnih G protein-vezanih receptora, mehanizam djelovanja tek treba istražiti. Ekspresija *Enho* gena u jetri i sekrecija adropina imaju potencijalnu ulogu održavanja periferne lipidne homeostaze u odgovoru na unos makronutrijenata i gladovanje. Adropin dovodi do supresije gena u jetri uključenih u lipogenezu (47).

Također, pokazano je da disregulacija adropina može olakšati razvoj inzulinske rezistencije. Druge funkcije adropina istražuju se, a moguće je da kao neuropeptid sudjeluje u regulaciji hranjenja zbog ekspresije *Enho* gena pronađenog u područjima mozga uključenim u tu funkciju (47). Istraživanjem terapijskih učinaka adropina na metaboličke funkcije miševa, Gao i sur. pokazali su poboljšani metabolizam glukoze u pretilih miševa, bolju inzulinsku signalizaciju unutar mišića, smanjenu oksidaciju masnih kiselina i povećano iskorištavanje glukoze u skeletnom mišićju (50).

Mehanizam blagotvornog djelovanja adropina može biti aktivacija piruvat dehidrogenaze i posljedično povećana oksidacije glukoze, kao i smanjena oksidacija masnih kiselina zbog inhibicije enzima karnitin palmitoil transferaze (51).

Uloga adropina istraživana je u brojnim poremećajima kao što su srčano zatajenje, ateroskleroza, dijabetes, gestacijski dijabetes i pretilost, ali dosad još nije istražena promjena razina adropina u pacijenata liječenih liraglutidom (52-54).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je usporediti plazmatske koncentracije adropina i parametre metabolizma glukoze u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2, prije početka liječenja i nakon 3 mjeseca liječenja liraglutidom.

Postavljene su sljedeće hipoteze:

1. Plazmatske koncentracije adropina bit će značajno više u bolesnika nakon 3 mjeseca liječenja liraglutidom u odnosu na vrijednosti prije početka liječenja.

2. Parametri metabolizma glukoze bit će značajno niži u bolesnika nakon 3 mjeseca liječenja liraglutidom u odnosu na vrijednosti prije početka liječenja.

3. METODE I MATERIJALI

Ovo istraživanje osmišljeno je i provedeno na Katedri za patofiziologiju Medicinskog fakultetu Sveučilišta u Splitu. Ispitanici uključeni u studiju su pacijenti Zavoda za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KBC-a Split. Svi postupci u provođenju ovog istraživanja prethodno su odobreni od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split i provedeni su u skladu s načelima Helsinške deklaracije. Svaki pojedinačni postupak i mogući rizik je detaljno pojašnjen ispitanicima. Svaki ispitanik je potpisao informirani pristanak za sudjelovanje u studiji prije početka istraživanja.

Ispitanici

U istraživanje je uključeno 15 pacijenata liječenih na Zavoda za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KBC-a Split u razdoblju od siječnja do lipnja 2015. godine. Pacijenti su imali nereguliranu šećernu bolest tipa 2, ITM > 35 kg/m² i vrijednosti HbA1c > 7,5%. Svi uključeni ispitanici su bili na terapiji s dva oralna hipoglikemika (prvi lijek u svih bolesnika bio je metformin, a drugi lijek kod njih 12 preparati sulfonilureje, a kod 3 bolesnika DPP-4 inhibitor).

Terapija svim bolesnicima u studiji sastojala se od metformina (1000 mg, 2x dnevno) i liraglutida (Victoza®) u vremenskom razdoblju od 3 mjeseca. Prva dva tjedna bolesnici su primali 0,6 mg/dan liraglutida, a zatim 1,2 mg/dan

do kraja trajanja studije. Pratili smo antropometrijske značajke, parametre metabolizma glukoze, indeks inzulinske rezistencije i plazmatske koncentracije adipina na početku studije i nakon tri mjeseca liječenja.

Antropometrijska mjerenja

Svim ispitanicima koji su uključeni u istraživanje, nakon uzimanja detaljnih anamnestičkih podataka i fizikalnog pregleda od strane specijaliste endokrinologa i dijabetologa, izvršena su antropometrijska mjerenja. Tjelesna masa i visina izmjerena je koristeći kalibriranu vagu i visinomjer (Seca, Birmingham, UK). Indeks tjelesne mase izračunat je kao tjelesna masa (kg) podijeljena s visinom na kvadrat (m²). Opseg struka mjeren je na srednjoj udaljenosti između donjeg ruba rebrenog luka te gornjeg ruba grebena ilijačne kosti, u stojećem uspravnom položaju. Pri tome je korištena centimetarska vrpca s preciznošću od 0,5 cm. Arterijski krvni tlak mjeren je u sjedećem položaju, s barem dva ponavljanja, u vremenu između 8 i 9 sati ujutro, nakon 10-minutnog odmora.

Uzorkovanje krvi i laboratorijske analize

Nakon 12-satnog posta, uzorci venske krvi prikupljeni su u 8 sati ujutro putem polietilenskog katetera iz podlaktične vene. Svi uzorci krvi analizirani su u istom biokemijskom laboratoriju na Zavodu za medicinsko-laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Split i od strane istog specijaliste medicinske biokemije, poštujući standardne laboratorijske procedure.

Dio uzorkovane krvi korišten je za analize parametara metabolizma glukoze i drugih biokemijskih parametara, a dio uzoraka se centrifugirao, alikvotirao i pohranio na -80°C , te se koristio za analizu adropina.

Jutarnje plazmatske koncentracije inzulina određene su imunokemijskom metodom elektrokemiluminiscencije (ECLIA) (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka). Plazmatske koncentracije glukoze određene su koristeći fotometrijsku metodu s heksokinazom (Abbott Laboratories, Chicago, SAD), a razina HbA1c odredila se metodom turbidimetrijske imunoinhibicije (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka). Adropin (Phoenix Pharmaceuticals, Phoenix, SAD) je određen koristeći dvostruki enzim-imunoadsorpcijski test (ELISA). Ostale biokemijske laboratorijske analize provedene su koristeći rutinske laboratorijske metode.

Procjena inzulinske rezistencije određena je homeostatskim modelom procjene (engl. *Homeostatic model assessment – insulin resistance*, HOMA-IR) koji je izračunat kao umnožak plazmatske koncentracije inzulina natašte (mU/L) i plazmatske koncentracije glukoze natašte (mmol/L), te podijeljen s 22,5 (55).

Statistička analiza

Statističke analize provedene su koristeći statistički paket MedCalc za Windows, verzija 11.5.1.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgija). Kontinuirani podatci prikazani su kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija, dok su kategorijske varijable prikazane kao cijeli brojevi i postotci. Razlike između početnih vrijednosti i vrijednosti nakon tri mjeseca liječenja utvrđene su koristeći Wilcoxonov test parova. Statistička značajnost postavljena je pri $P < 0,05$.

4. REZULTATI

U istraživanje je bilo uključeno 15 pretilih pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 koji su liječeni metforminom i liraglutidom.

Nakon 3 mjeseca liječenja liraglutidom došlo je do statistički značajnog smanjenja tjelesne mase i indeksa tjelesna mase ($P=0,016$; $P=0,021$), dok nisu pronađene statistički značajne razlike u ostalim antropometrijskim značajkama. Osnovne karakteristike pacijenata uključenih u studiju prikazane su u Tablici 2.

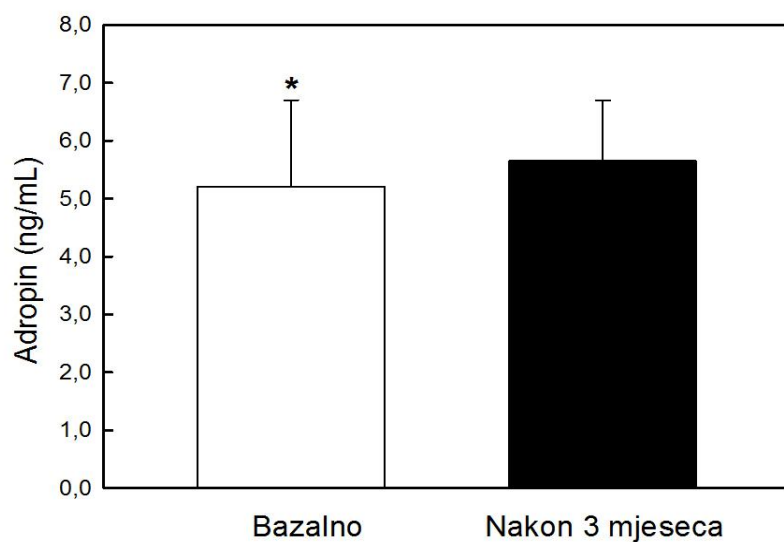
Tablica 2. Antropometrijske značajke ispitanika

Varijabla	Bazalno*	Nakon 3 mjeseca liječenja	P
Dob (god.)**	60 (55-68)	60 (55-68)	1,000
Tjelesna visina (cm)	165,5±8,6	165,5±8,9	1,000
Tjelesna masa (kg)	111,5±18,7	109,2±17,5	0,016
BMI (kg/m ²)	40,9±7,3	40,1±7,0	0,021
Opseg struka (cm)	121,6±8,8	120,9±8,5	0,168
Opseg bokova (cm)	126,7±11,7	125,5±11,2	0,086
Opseg struka/bokova	0,96±0,08	0,97±0,08	0,721
Sistolički tlak (mmHg)	140±11	139,5±9,9	0,767

* Podatci su prikazani kao srednja vrijednost±SD

**Podatci su prikazani kao medijan (raspon)

Plazmatske koncentracije adropina su se značajno povisile nakon tri mjeseca liječenja liraglutidom u usporedbi s bazalnim vrijednostima ($P=0,003$) (Slika 1). Bazalne vrijednosti adropina su bile $5,1±1,3$ ng/mL te nakon tri mjeseca iznose $5,89±0,82$ ng/mL.



****P =0.003***

Slika 1. Plazmatske koncentracije adropina prije i nakon 3 mjeseca liječenja liraglutidom

Nakon tri mjeseca liječenja liraglutidom nisu pronađene statistički značajne promjena u biokemijskim parametrima u odnosu na početne vrijednosti. Detaljan prikaz biokemijskih parametara ispitanika prikazan je u Tablici 3.

Tablica 3. Biokemijski parametri u ispitanika

Varijabla	Bazalno*	Nakon 3 mjeseca liječenja	P
Trigliceridi (mmol/L)	1,88±1,34	1,78±1,14	0,449
Kolesterol (mmol/L)	5,49±0,92	5,45±0,83	0,343
HDL (mmol/L)	1,18±0,28	1,27±0,27	0,063
LDL (mmol/L)	3,39±0,71	3,26±0,72	0,082
AST (U/L)	20,4±7,71	21,2±8,12	0,173
ALT (U/L)	30,6±22,32	31,9±18,65	0,102
GGT (U/L)	30,70±18,95	29,1±15,75	0,332
Kreatinin (μmol/L)	79,09±23,29	81,36±23,91	0,230
Ureja (mmol/L)	6,02±1,12	6,05±1,12	0,476
Urati (μmol/L)	398,09±71,98	391,0±67,57	0,104

*Podatci su prikazani kao srednja vrijednost±SD

HDL – lipoprotein velike gustoće, LDL - lipoprotein niske gustoće, AST - aspartat aminotransferaza, ALT - alanin aminotransferaza, GGT - gama-glutamil transferaza

Svi parametri metabolizma glukoze su se nakon tri mjeseca liječenja liraglutidom značajno poboljšali, što je prikazano detaljno u Tablici 3. Plazmatske razine inzulina i glukoze natašte, HbA1c i indeks inzulinske rezistencije su se statistički značajno smanjile nakon 3 mjeseca liječenja liraglutidom (Tablica 4).

Tablica 4. Parametri metabolizma glukoze u ispitanika

Varijabla	Bazalno *	Nakon 3 mjeseca liječenja	P
Inzulin bazalno (mU/L)	17,79±6,53	13,38±3,51	0,002
Glukoza natašte (mmol/L)	8,66±3,07	7,41±2,21	0,004
HbA1c (%)	7,98±0,70	7,26±0,36	0,003
HOMA-IR	7,30±5,19	4,52±2,61	0,002

*Podatci su prikazani kao srednja vrijednost±SD

HOMA-IR (engl. *homeostatic model assessment index of insulin resistance*)

Adropin je identificiran kao protein prisutan u niskim razinama u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (59), a liraglutid je jedan od inkretinskih analoga s dokazanim pozitivnim utjecajem na parametre metabolizma glukoze (60). Navedene činjenice su nas navele da istražimo kolike su razine adropina u pacijanata sa šećernom bolesti tipa 2 liječenih liraglutidom.

Studija nam je pokazala da pacijenti pod terapijom liraglutidom imaju značajno više plazmatske razine adropina nakon tri mjeseca liječenja u odnosu na početne vrijednosti. Adropin je prepoznat kao jedan od regulatora (61,62), kao i neovisan rizični faktora za endotelnu disfunkciju u šećernoj bolesti tipa 2 (63). Nadalje, uporaba liraglutida povezana je sa smanjenjem indeksa inzulinske rezistencije. Razine glukoze i inzulina natašte, kao i HbA1c su se značajno smanjili nakon tromjesečne terapije liraglutidom.

Prijašnje studije su potvrdile hipotezu da je adropin uključen u regulaciju metaboličke homeostaze i da njegov manjak ima negativan učinak na ravnotežu glukoze, kao i povećan rizik za razvoj inzulinske rezistencije (64).

Rezultati našeg istraživanja su sukladni s prijašnjim studijama koje su prikazale da je manjak adropina povezan s povećanom razinom adipoznosti i povećanim rizikom za razvoj inzulinske rezistencije (64,65), što je nadalje povezano s progresijom dijabetesa tipa 2 (66,67). Druga istraživanja su zabilježila da je sustavna terapija adropinom poboljšala inzulinsku osjetljivost kroz smanjenje razina inzulina natašte i HOMA-IR, ali bez utjecaja na razine glukoze u krvi. Zaključili su da su povišene razine adropina smanjile razinu inzulinske rezistencije (64,65).

Poznato je da pacijenti sa šećernom bolesti tipa 2 liječeni GLP-1 agonistima imaju poboljšanje glikemijske kontrole i umjeren gubitak tjelesne težine (68-70). Naši rezultati se također podudaraju s nalazima prijašnjih studija. Pokazali su da terapija liraglutidom značajno smanjuje tjelesnu masu ($P=0,016$), i poboljšava parametre inzulinske rezistencije ($P=0,002$). Razlog smanjenju pretilosti bi mogla biti rana sitost i sporije pražnjenje želuca uzrokovano liraglutidom (71). Nakon tri mjeseca, pacijenti uključeni u našu studiju su također imali značajno smanjen indeks tjelesne mase, što je isto tako sukladno prijašnjim istraživanjima (73-75).

Naša studija nije pokazala značajno smanjenje sistoličkog arterijskog tlaka, što je u suprotnosti s drugim istraživanjima (75,76). Arterijski tlak u našoj studiji je imao tendenciju

smanjenja, ali bez statističke značajnosti. Dio objašnjenja je u relativno kratkom periodu praćenja bolesnika, u trajanju od 3 mjeseca.

Studije su pokazale da liječenje liraglutidom poboljšava razine kolesterola, LDL-a i triglicerida (73,77). Naše istraživanje je pokazalo poboljšanje lipidnog profila (kolesterol, LDL i trigliceridi), ali nije bilo statistički značajno kao u nekim ranijim studijama (73-77). Razlog možda leži u nižim vrijednostima ITM-a i bazalnih vrijednosti u prijašnjim studijama, u odnosu na naše pacijente.

Zaključno, liječenje pretilih pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 s liraglutidom je rezultiralo značajnim povišenjem koncentracija adropina, sniženim razinama HOMA-IR, HbA1c, kao i glukoze i inzulina natašte. Nadalje, liječenje je dovelo do povećanog gubitka tjelesne mase u odnosu na početne vrijednosti. Potrebne su nove studije, s većim uzorkom pacijenata praćenih kroz dulji vremenski period da bi se potvrdila i razjasnila uloga adropina u složenoj patofiziologiji šećerne bolesti.

1. Liječenje pretilih bolesnika koji boluju od šećerne bolesti tipa 2 s liraglutidom rezultiralo je značajnim povećanjem plazmatskih koncentracija adipina.
2. Liječenje pretilih bolesnika koji boluju od šećerne bolesti tipa 2 s liraglutidom rezultiralo je značajnim poboljšanjem parametara metabolizma glukoze (glukoza i inzulin u plazmi natašte, razina HbA1c, indeks inzulinske rezistencije - HOMA-IR).

CILJ ISTRAŽIVANJA: Cilj ovog istraživanja je bio usporediti plazmatske koncentracije adropina i parametre metabolizma glukoze u pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2, prije početka liječenja i nakon 3 mjeseca liječenja liraglutidom.

ISPITANICI I METODE: U ovo prospektivno kliničko istraživanje je uključeno 15 pacijenata koji su liječeni na Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KBC-a Split u razdoblju od siječnja do lipnja 2015. godine. Svi uključeni pacijenti su prije određenog početka eksperimentalne terapije sa liraglutidom bili na terapiji sa dva oralna hipoglikemika od kojih je prvi lijek bio metformin kod svih ispitanika, a drugi lijek je bila sulfonilureja kod 12, odnosno DPP-4 inhibitor kod 3 pacijenta. Pri početku eksperimentalnog liječenja, svim pacijentima je određen isti tretman sa 2 lijeka: metformin kao bazalni lijek kod svih ispitanika u dozi od 1000 mg, 2x dnevno i liraglutid kao drugi lijek u režimu 0,6mg/dan u prva 2 tjedna, a potom 1,2 mg/dan do kraja trajanja studije (ukupno 3 mjeseca). Kao glavne mjere ishoda su određene: antropometrijske karakteristike pacijenata, plazmatske koncentracije adropina, plazmatski parametri metabolizma glukoze te indeks inzulinske rezistencije (HOMA-IR indeks) na početku liječenja i 3 mjeseca nakon liječenja.

REZULTATI: U smislu antropometrijskih značajki, nakon 3 mjeseca terapije ostvaren je statistički značajno smanjenje tjelesne mase ($P=0.016$) i smanjenje indeksa tjelesne mase ($P=0,021$) kod pacijenata liječenih liraglutidom. Također, plazmatske koncentracije adropina u pacijenata su bile značajno više nakon 3 mjeseca liječenja liraglutidom u odnosu na početne vrijednosti ($P=0.003$). Svi parametri metabolizma glukoze su bili statistički značajno poboljšani nakon 3 mjeseca liječenja liraglutidom u odnosu na početne vrijednosti: bazalna razina inzulina ($P=0,002$), glukoza u plazmi natašte ($P=0,004$), HbA1c ($P=0,003$) te homeostatski model procjene (HOMA-IR) ($P=0,002$).

ZAKLJUČCI: Uporaba liraglutida u liječenju pretilih osoba koje boluju od dijabetesa tipa 2 je rezultirala značajnim povećanjem plazmatskih razina adropina te smanjenjem plazmatskih razina bazalnog inzulina, glukoze natašte, razine HbA1c, te indeksa inzulinske rezistencije.

8. SUMMARY

DIPLOMA THESIS TITLE: Plasma adropin levels and parameters of glucose metabolism in diabetes mellitus type 2 patients treated with liraglutide

OBJECTIVES: The goals of this study were to compare plasma adropin levels and parameters of glucose metabolism in diabetes mellitus type 2 patients, before and after the 3 months of treatment with liraglutide

PATIENTS AND METHODS: This prospective clinical study included the total of 15 patients that were treated at the Department for endocrinology, diabetes, and metabolic disorders at University Hospital Split, between January and June of 2015. All enrolled patients were on a two oral hypoglycemic drug regimen that included metformin in all patients while another drug was sulfonylurea in 12 and DPP-4 inhibitor in 3 remaining patients. At the start of the experimental treatment all patients were assigned the same therapeutic regimen with 2 drugs: first drug was metformin in a dose of 1000 mg, 2x per day while the second (experimental) drug was liraglutide in a dose of 0.6 mg/day for first 2 weeks and then 1.2 mg/day the completion of the study (3 months in total). The main outcome measures were: anthropometric characteristics of patients, plasma adropin levels, plasma parameters of glucose metabolism and the value of homeostatic model assessment index of insulin resistance (HOMA-IR), at the start and at the end of 3-month treatment.

RESULTS: In terms of anthropometric characteristics, after 3 months of treatment with liraglutide there was a significant decrease in body mass ($P=0.016$) and BMI index ($P=0.021$) among patients. Furthermore, plasma adropin levels in patients were significantly higher after 3 months of treatment with liraglutide in comparison to starting values. All plasma parameters of glucose metabolism were significantly improved after 3-month treatment with liraglutide: basal insulin levels ($P=0.002$), fasting glucose levels ($P=0.004$), HbA1c level ($P=0.003$) and the insulin resistance index ($P=0.002$).

CONCLUSION: The use of liraglutide in the treatment of obese diabetes mellitus type 2 patients resulted in the significant increase in plasma adropin levels at the end of a 3-month treatment, compared to basal values. Likewise, the use of liraglutide resulted with the significant decrease in plasma levels of basal insulin, fasting glucose, HbA1c levels and the values of insulin resistance index.

9. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Kokić S. Patofiziologija šećerne bolesti tipa 2. U: Tičinović Kurir T i sur. Patofiziologija endokrinopatija. Split: Redak; 2013:61-75.
2. Samsom M, Trivedi T, Orekoya O, Vyas S. Understanding the importance of gene and environment in the etiology and prevention of type 2 diabetes mellitus in high-risk populations. *Oral Health Case Rep.* 2016;2. pii: 112.
3. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgrad Med J.* 2016;92:63-9.
4. von Eckardstein A, Widmann C. High-density lipoprotein, beta cells, and diabetes. *Cardiovasc Res.* 2014;103:384-94 .
5. Henzen C. High-density lipoprotein, beta cells, and diabetes. Monogenic diabetes mellitus due to defects in insulin secretion. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13690.
6. Lim RB, Chen C, Naidoo N, Gay G, Tang WE, Seah D, i sur. Anthropometrics indices of obesity, and all-cause and cardiovascular disease-related mortality, in an Asian cohort with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2015;41:291-300.
7. Karter AJ, Laiteerapong N, Chin MH, Moffet HH, Parker MM, Sudore R, i sur. Ethnic differences in geriatric conditions and diabetes complications among older, insured adults with diabetes: the diabetes and aging study. *J Aging Health.* 2015;27:894-918.
8. Hong KW, Chung M, Cho SB. Meta-analysis of genome-wide association study of homeostasis model assessment β cell function and insulin resistance in an East Asian population and the European results. *Mol Genet Genomics.* 2014;289:1247-55.
9. Anderson D, Cordell HJ, Fakiola M, Francis RW, Syn G, Scaman ES, i sur. First genome-wide association study in an Australian aboriginal population provides insights into genetic risk factors for body mass index and type 2 diabetes. *PLoS One.* 2015;10:e0119333.
10. Ng MC, Shriner D, Chen BH, Li J, Chen WM, Guo X, i sur. Meta-analysis of genome-wide association studies in African Americans provides insights into the genetic architecture of type 2 diabetes. *PLoS Genet.* 2014;10:e1004517.
11. Donga E, Dekkers OM, Corssmit EP, Romijn JA. Insulin resistance in patients with type 1 diabetes assessed by glucose clamp studies: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:101-9.
12. Tasyurek HM, Altunbas HA, Balci MK. Incretins: their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30:354-71.
13. Wu T, Rayner CK, Horowitz M. Incretins. *Handb Exp Pharmacol.* 2016;233:137-71.

14. Kamvissi V, Salerno A, Bornstein SR, Mingrone G, Rubino F. Incretins or anti-incretins? A new model for the "entero-pancreatic axis". *Horm Metab Res.* 2015;47:84-7.
15. Opinto G, Natalicchio A, Marchetti P. Physiology of incretins and loss of incretin effect in type 2 diabetes and obesity. *Arch Physiol Biochem.* 2013;119:170-8.
16. Selph S, Dana T, Blazina I, Bougatsos C, Patel H, Chou R, i sur. Screening for type 2 diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015;162:765-76.
17. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Optimizing management of glycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(3):397-411.
18. Ivanac-Janković R, Lovčić V, Magaš S, Šklebar D, Kes P. The novella about diabetic nephropathy. *Acta Clin Croat.* 2015;54(1):83-91.
19. Zhao L, Ma J, Wang S, Xie Y. Relationship between β -cell function, metabolic control, and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17:29-34.
20. Hendrick AM, Gibson MV, Kulshreshtha A. Diabetic retinopathy. *Prim Care.* 2015;42:451-64.
21. Haneda M, Utsunomiya K, Koya D, Babazono T, Moriya T, Makino H, i sur. A new classification of Diabetic Nephropathy 2014: a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2015;19:1-5.
22. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42:747-87.
23. Dryden M, Baguneid M, Eckmann C, Corman S, Stephens J, Solem C, i sur. Pathophysiology and burden of infection in patients with diabetes mellitus and peripheral vascular disease: focus on skin and soft-tissue infections. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:S27-32.
24. Mann J. Diabetes mellitus. *World Rev Nutr Diet.* 2015;111:110-5.
25. Thompson D, Walhin JP, Batterham AM, Stokes KA, Cooper AR, Andrews RC. Effect of diet or diet plus physical activity versus usual care on inflammatory markers in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the Early ACTivity in Diabetes (ACTID) randomized, controlled trial. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000828.
26. Bonke FC, Donnachie E, Schneider A, Mehring M. Association of the average rate of change in HbA1c with severe adverse events: a longitudinal evaluation of audit data

- from the Bavarian Disease Management Program for patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2016;59:286-93.
27. Chandran A, Parisi M, Saltiel-Berzin R, Bonafede MM. Current clinical practice correspondence with treatment guidelines in patients with type 2 diabetes mellitus. *Value Health*. 2015 Nov;18:A621-2.
 28. Brietzke SA. Oral antihyperglycemic treatment options for type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 2015;99:87-106.
 29. Huang W1, Castelino RL, Peterson GM. Metformin usage in type 2 diabetes mellitus: are safety guidelines adhered to? *Intern Med J*. 2014;44:266-72.
 30. Kovacs CS, Seshiah V, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, i sur. Empagliflozin as Add-on Therapy to Pioglitazone With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther*. 2015;37:1773-88.
 31. Gu S, Shi J, Tang Z, Sawhney M, Hu H, Shi L, i sur. Comparison of glucose lowering effect of metformin and acarbose in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0126704.
 32. Rajendran R, Kerry C, Rayman G, MaGIC study group. Temporal patterns of hypoglycaemia and burden of sulfonylurea-related hypoglycaemia in UK hospitals: a retrospective multicentre audit of hospitalised patients with diabetes. *BMJ Open*. 2014;4:e005165.
 33. Guardado-Mendoza R, Prioleta A, Jiménez-Ceja LM, Sosale A, Folli F. The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Sci*. 2013;9:936-43.
 34. de Wit HM, Vervoort GM, Jansen HJ, de Galan BE, Tack CJ. Durable efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and pronounced insulin-associated weight gain: 52-week results from the Effect of Liraglutide on insulin-associated wEight GAiN in patients with Type 2 diabetes' (ELEGANT) randomized controlled trial. *J Intern Med*. 2016;279:283-92.
 35. Lind M, Matsson PO, Linder R, Svenningsson I, Jørgensen L, Ploug UJ, i sur. Clinical effectiveness of liraglutide vs sitagliptin on glycemic control and body weight in patients with type 2 diabetes: a retrospective assessment in Sweden. *Diabetes Ther*. 2016;7:321-33.
 36. Baruah MP, Chaudhury T, Sethi BK, Dharmalingam M. Liraglutide in type 2 diabetes mellitus. *J Indian Med Assoc*. 2012;110:335-8.

37. Rahman IU, Idrees M, Bashir M, Khan MI, Jan NU, Rahim H. Liraglutide in diabetes mellitus: More facts and findings. *Pak J Pharm Sci.* 2016;29:609-13.
38. Ma Z, Chen R, Liu Y, Yu P, Chen L. Effect of liraglutide vs. NPH in combination with metformin on blood glucose fluctuations assessed using continuous glucose monitoring in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015;53(11):933-9.
39. Díaz-Soto G, de Luis DA, Conde-Vicente R, Izaola-Jauregui O, Ramos C, Romero E. Beneficial effects of liraglutide on adipocytokines, insulin sensitivity parameters and cardiovascular risk biomarkers in patients with Type 2 diabetes: a prospective study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;104:92-6.
40. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, i sur. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314:687-99.
41. Gale EA. Smoke or fire? Acute pancreatitis and the liraglutide trials. *Diabetes Care.* 2015;38:948-50.
42. Chalmer T, Almdal TP, Vilsbøll T, Knop FK. Adverse drug reactions associated with the use of liraglutide in patients with type 2 diabetes--focus on pancreatitis and pancreas cancer. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14:171-80.
43. Pieber TR, Deller S, Korsatko S, Jensen L, Christiansen E, Madsen J. Counter-regulatory hormone responses to hypoglycaemia in people with type 1 diabetes after 4 weeks of treatment with liraglutide adjunct to insulin: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:742-50.
44. Goh SY, Ang SB, Bee YM, Chen YT, Gardner DS, Ho ET, i sur. Ministry of health clinical practice guidelines: diabetes mellitus. *Singapore Med J.* 2014;55:334-47.
45. Vaag A, Lund SS. Insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus: treatment guidelines, clinical evidence and patterns of use of basal vs premixed insulin analogues. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:159-70.
46. Kostev K, Dippel FW, Rathmann W. Risk of hypoglycaemia in type 2 diabetes patients under different insulin regimens: a primary care database analysis. *Ger Med Sci.* 2015;13:Doc01.
47. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN, i sur. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab.* 2008;8:468-81.

48. Wong CM, Wang Y, Lee JT, Huang Z, Wu D, Xu A, i sur. Adropin is a brain membrane-bound protein regulating physical activity via the NB-3/Notch signaling pathway in mice. *J Biol Chem*. 2014;289:25976-86.
49. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, i sur. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation*. 2010;122:S185-92.
50. Gao S, McMillan RP, Zhu Q, Lopaschuk GD, Hulver MW, Butler AA. Therapeutic effects of adropin on glucose tolerance and substrate utilization in diet-induced obese mice with insulin resistance. *Mol Metab*. 2015;4:310-24.
51. Gao S, McMillan RP, Jacas J, Zhu Q, Li X, Kumar GK, i sur. Regulation of substrate oxidation preferences in muscle by the peptide hormone adropin. *Diabetes*. 2014;63:3242-52.
52. Niepolski L, Grzegorzewska AE. Salusins and adropin: new peptides potentially involved in lipid metabolism and atherosclerosis. *Adv Med Sci*. 2016;61:282-7.
53. Zhao LP, You T, Chan SP, Chen JC, Xu WT. Adropin is associated with hyperhomocysteine and coronary atherosclerosis. *Exp Ther Med*. 2016;11:1065-70.
54. Gu X, Li H, Zhu X, Gu H, Chen J, Wang L i sur. Inverse correlation between plasma adropin and et-1 levels in essential hypertension: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1712.
55. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
56. Mihardja L, Delima, Manz HS, Ghani L, Soegondo S. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Indonesia (a part of basic health research/Riskesdas). *Acta Med Indones*. 2009; 41:169-74.
57. Scott RA, Fall T, Pasko D, Barker A, Sharp SJ, Arriola L, i sur. Common genetic variants highlight the role of insulin resistance and body fat distribution in type 2 diabetes, independently of obesity. *Diabetes*. 2014;63:4378-87.
58. Li S, Zhao JH, Luan J, Langenberg C, Luben RN, Khaw KT, i sur. Genetic predisposition to obesity leads to increased risk of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2011;54:776-82.
59. Wu L, Fang J, Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C, i sur. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52:751-8.

60. Niswender K1, Pi-Sunyer X, Buse J, Jensen KH, Toft AD, Russell-Jones D, i sur. Weight change with liraglutide and comparator therapies: an analysis of seven phase 3 trials from the liraglutidediabetes development programme. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:42-54.
61. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, i sur. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation.* 2010;122:S185-92.
62. Celik A, Balin M, Kobat MA, Erdem K, Baydas A, Bulut M, i sur. Deficiency of a new protein associated with cardiac syndrome x; called adropin. *Cardiovasc Ther.* 2013;31:174-8.
63. Topuz M, Celik A, Aslantas T, Demir AK, Aydin S, Aydin S. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med.* 2013;61:1161-4.
64. Ganesh Kumar K1, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, i sur. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20:1394-402.
65. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN, i sur. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab.* 2008;8:468-81.
66. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P. i sur. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1113-32.
67. Bayturan O, Tuzcu EM, Lavoie A, Hu T, Wolski K, Schoenhagen P, i sur. The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis. *Arch Intern Med.* 2010;170:478-84.
68. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012;344:d7771.
69. Kim SH, Abbasi F, Lamendola C, Liu A, Ariel D, Schaaf P, i sur. Benefits of liraglutide treatment in overweight and obese older individuals with prediabetes. *Diabetes Care.* 2013;36:3276-82.
70. Ohki T, Isogawa A, Iwamoto M, Ohsugi M, Yoshida H, Toda N. i sur. The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2

diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone. *Scientific World Journal*. 2012;2012:496453.

71. Lovshin JA, Drucker DJ. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:262-9.
72. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O'Keeffe M, i sur. Low circulating adipon concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3783-91.
73. Kesavadev J, Shankar A, Krishnan G, Jothydev S. Liraglutide therapy beyond glycemic control: an observational study in Indian patients with type 2 diabetes in real world setting. *Int J Gen Med*. 2012;5:317-22.
74. Díaz-Soto G, de Luis DA, Conde-Vicente R, Izaola-Jauregui O, Ramos C, Romero E. Beneficial effects of liraglutide on adipocytokines, insulin sensitivity parameters and cardiovascular risk biomarkers in patients with Type 2 diabetes: A prospective study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104:92-6.
75. Fonseca VA, Devries JH, Henry RR, Donsmark M, Thomsen HF, Plutzky J. Reductions in systolic blood pressure with liraglutide in patients with type 2 diabetes: insights from a patient-level pooled analysis of six randomized clinical trials. *J Diabetes Complications*. 2014;28:399-405.
76. Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, i sur. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*. 2009;26:268-78.
77. Plutzky J, Garber AJ, Falahati A, Toft AD, Poulter NR. The once daily human GLP-1 analogue, liraglutide, significantly reduces markers of cardiovascular risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of six clinical trials. *Eur Heart J*. 2009;30:917-19.

OSOBNİ PODATCI:

Ime i prezime: Katarina Šuta

Datum i mjesto rođenja: 05.09.1990., Split

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa: Rokova 6, Split

E-mail: katesuta@gmail.com

ŠKOLOVANJE:

1997.-2005. Osnovna škola Stobreč

2005.-2009. Nadbiskupijska klasična gimnazija "don Frane Bulić", Split

2009.-2016. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

DOSADAŠNJE AKTIVNOSTI:

Demonstratorica na Katedri za anatomiju

Engleski - B2